

8/3/84
12/5/85

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報 (A)

昭60-502104

⑥ Int.Cl. ¹	識別記号	府内整理番号	審査請求 未請求	④公表 昭和60年(1985)12月5日
A 61 K 39/395 45/02		7043-4C 7043-4C 7906-2G※	予備審査請求 未請求	部門(区分) 3(2)
G 01 N 33/531				(全 6 頁)

③ 発明の名称 血清中の半減期が延長されている治療薬の抗体組成物

② 特願 昭59-503388
 ②② 出願 昭59(1984)8月31日
 ⑤ 翻訳文提出日 昭60(1985)4月30日
 ④ 国際出願 PCT/US84/01389
 ⑦ 國際公開番号 WO85/00974
 ⑧ 國際公開日 昭60(1985)3月14日

優先権主張 ③ 1983年9月1日 ④ イギリス(GB) ⑤ 8323428
 ③ 発明者 フリンケ, ジエイムズ・エム アメリカ合衆国、カリフォルニア・92075、ソラナ・ビーチ、シュー
 メイカー・レイン・339
 ③ 発明者 アンジャー, パーバラ・ダヴリ アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、アン
 バー・スカイ・レイン・13890
 ③ 出願人 ハイブリテック・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、トーリヤナ・ロード・11085
 ③ 代理人 弁理士 川口義雄
 ③ 指定国 AU, DK, FI, JP, NO, US
 最終頁に続く

請求の範囲

- 治療上有効な作用物質と、該作用物質の治療活性を実質的に損なわない部位で該作用物質と結合し且つ血清中での治療上有効な該作用物質の半減期を延長するべく選択された抗体との複合体を含む組成物。
- 抗体がモノクローナル抗体であることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
- 抗体がポリクローナル抗体集団からなることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
- 抗体がFab、Fab'及びFab'2からなるグループの中から選択される抗体フラグメントを含むことを特徴とする請求の範囲2及び3に記載の組成物。
- 抗体が二重の特異性を有するハイブリッドモノクローナル抗体であり、前記特異性の一方は治療上有効な作用物質に対するものであり、また他方は疾患関連抗原に対するものであることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
- 治療上有効な作用物質が蛋白、毒素及び生物学的タンパク質のなかから選択されることを特徴とする請求の範囲1, 2, 3または5に記載の組成物。
- ハイブリッド抗体の特異性の一方は腫瘍関連抗原に対するものであり、また他方は抗腫瘍活性を有する作用物質に対するものであることを特徴とする請求の範囲5または7に記載の組成物。
- 腫瘍関連抗原がCEA, PAP, PSA又はフェリテンのなかから選択されることを特徴とする請求の範囲1, 2, 3または7に記載の組成物。
- 第二の特異性がインターフェロンに対するものであることを特徴とする請求の範囲1, 2, 3または7に記載の組成物。
- 医療上のペニクリルを更に含むことを特徴とする請求の範囲1, 2, 3または5に記載の組成物。
- 患者に、治療上有効な作用物質と、該作用物質の治療活性を実質的に損なわない部位で該作用物質と結合し且つ血清中

⑫ 公表特許公報 (A)

昭60-502104

⑬ 公表 昭和60年(1985)12月5日

⑭ Int. Cl. 1 A 61 K 39/395 45/02 G 01 N 33/531	識別記号 7043-4C 7043-4C 7906-2G※	厅内整理番号 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 部門(区分) 3 (2) (全 6 頁)
---	--	---

⑭ 発明の名称 血清中の半減期が延長されている治療薬の抗体組成物

⑮ 特願 昭59-503388

⑯ 翻訳文提出日 昭60(1985)4月30日

⑰ 出願 昭59(1984)8月31日

⑰ 国際出願 PCT/US84/01389

⑱ 國際公開番号 WO85/00974

⑲ 國際公開日 昭60(1985)3月14日

優先権主張 ⑩ 1983年9月1日 ⑩ イギリス(GB) ⑩ 8323428

⑩ 発明者 フリンケ, ジェイムズ・エム アメリカ合衆国、カリフォルニア・92075、ソラナ・ビーチ、シュー
メイカー・レイン・339⑩ 発明者 アンジャー, バーバラ・ダヴリ
ユ アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、アン
バー・スカイ・レイン・13890

⑩ 出願人 ハイブリテック・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、トーリヤナ・ロード・11085

⑩ 代理人 弁理士 川口 義雄

⑩ 指定国 AU, DK, FI, JP, NO, US

最終頁に続く

請求の範囲

1. 治療上有効な作用物質と、該作用物質の治療活性を実質的に損なわない部位で該作用物質と結合し且つ血清中での治療上有効な該作用物質の半減期を延長するべく選択された抗体との複合体を含む組成物。
2. 抗体がモノクローナル抗体であることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
3. 抗体がポリクローナル抗体樂團からなることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
4. 抗体が Fab, Fab' 及び Fab'2 からなるグループの中から選択される抗体フラグメントを含むことを特徴とする請求の範囲2及び3に記載の組成物。
5. 抗体が二重の特異性を有するハイブリッドモノクローナル抗体であり、前記特異性の一方は治療上有効な作用物質に対するものであり、また他方は疾患関連抗原に対するものであることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
6. 治療上有効な作用物質が薬物、毒素及び生物学的タンパク質のなかから選択されることを特徴とする請求の範囲1, 2, 3または5に記載の組成物。
7. ハイブリッド抗体が Fab, Fab' 及び Fab'2 のなかから選択される抗体フラグメントであることを特徴とする請求の範囲1に記載の組成物。
8. 治療上有効な作用物質がインターフエロンであることを特徴とする請求の範囲1, 2, 3, 5または7に記載の組成物。
9. インターフエロンが α -, β - 及び γ -インターフエロンのなかから選択されることを特徴とする請求の範囲8に記載の組成物。
10. ハイブリッド抗体の特異性の一方は腫瘍関連抗原に対するものであり、また他方は疾患関連抗原に対するものであることを特徴とする請求の範囲5または7に記載の組成物。
11. 肿瘍関連抗原が CEA, PAP, PSA 又はフェリテンのなかから選択されることを特徴とする請求の範囲10に記載の組成物。
12. 第二の特異性がインターフエロンに対するものであることを特徴とする請求の範囲10に記載の組成物。
13. 医薬上のペヒタルを更に含むことを特徴とする請求の範囲1, 2, 3または5に記載の組成物。
14. 患者に、治療上有効な作用物質と、該作用物質の治療活性を実質的に損なわない部位で該作用物質と結合し且つ臓血管中

での作用物質の半減期を延長するところの該作用物質に対する抗体とを投与することを含む疾患治療方法。

15. 抗体と作用物質とを生体外で結合させることを特徴とする請求の範囲14に記載の方法。
16. 抗体と作用物質とを別個に投与することを特徴とする請求の範囲14に記載の方法。
17. 作用物質の投与前に抗体を患者の全身に分配させることを特徴とする請求の範囲16に記載の方法。
18. 抗体がモノクローナル抗体であることを特徴とする請求の範囲14, 15, 16または17に記載の方法。
19. モノクローナル抗体が二重の特異性を有するハイブリド抗体であり、前記特異性の一方は治療上有効な作用物質に対するもので、また他方は疾患関連抗原に対するものであることを特徴とする請求の範囲18に記載の方法。
20. 抗体がFab、Fab'及びFab2のなかから選択されるフラグメントであることを特徴とする請求の範囲18に記載の方法。
21. 作用物質がインターフエロンであることを特徴とする請求の範囲18に記載の方法。
22. インターフエロンが α -、 β -及び γ -インターフエロンのなかから選択されることを特徴とする請求の範囲21に記載の方法。

載の方法。

23. 抗原が癌腫関連抗原であり、作用物質は抗癌活性を有することを特徴とする請求の範囲1-9に記載の方法。
24. 作用物質がインターフエロンであることを特徴とする請求の範囲23に記載の方法。
25. インターフエロンが α -、 β -及び γ -インターフエロンのなかから選択されることを特徴とする請求の範囲24に記載の方法。

明細書

血清中の半減期が延長されている

治療薬の抗体組成物

発明の分野

本発明は、治療上有効な作用物質及び該作用物質を用いる疾患治療方法に係わる。もう1つの面において、本発明は、治療上有効な作用物質と抗体との複合体に係わる。更に特異的な面において、本発明はモノクローナル抗体と治療上有効な作用物質との複合体及び該複合体の癌腫治療への適用に係わる。

背景

人間及び他の哺乳類の癌腫治療にきわめて様々な薬物を用いることが医学的及び獣医学的常套手段であることは改めて強調するまでもない。しかし、治療上有効な作用物質にはしばしば、該作用物質の適用を制限し複雑化する幾つかの短所が存在する。特に問題であるのは、患者への投与後、薬物が急速に代謝その他の経路により体外へ排出されるか、または生物学的に不活性化され得、その結果投与された薬物のうちの比較的僅かな部分しか実際に治療効果を持たないことである。この問題点を克服するには通常、薬物の用量を増し、及び/または薬物の投与期間を延長し、及び/または薬物の投与間隔を短縮することによ

つて所望の成果を得るのに十分な期間だけ患者の体内における治療上有効な薬物濃度を維持する。

上記のような処置は有用であるが、それら自身にも限界がある。用量の増加は、例えば筋肉内投与の場合、一度の投与に許される量によって制限され得る。多くの薬物には毒性の副作用があり、それらの副作用によって安全な投薬期間あるいは開角が制限され得る。場合によつては、副作用が強く治療上の有効量を安全に投与し得ないために有望な薬物を使用できない。薬物を少量ずつ繰返して投与しなければならず、あるいはまた持続注入技術を用いなければならないことで、治療費並びに病院職員の手間が増大し、また当然ながら患者の不快感が増える。

従つて、投与後、治療上有効な薬物濃度をより長時間維持する手段が必要とされている。

発明の概要

異物と混合して該異物をより速やかに体外へ排出することは、抗体の予期される通常の機能である。しかし意外にも、治療上有効な作用物質を、選択された抗体、好ましくはモノクローナル抗体と複合体を形成させると、血清もしくは血液中での該作用物質の半減期が延長されることが判明し、又、前記抗体は該作用物質の治療活性を実質的に損ない部位で該作用物質と結合

し、血清中での該作用物質の半減期を延長させることができ判明した。本明細書において“抗体”という術語は、文脈上別様に特定されるあるいは別様に理解されるよう望まれる場合以外は、モノクローナル抗体あるいはポリクローナル抗体を意味する。本発明によれば、治療上有効な作用物質と抗体との複合体を生体外で(*in vitro*)形成しその後投与し得る。あるいは他の場合には、作用物質と抗体とを同時に投与し得る。更にまた別の場合には、まず抗体を投与し、患者の体内に於いてこの抗体の分配が平衡状態になるだけの間隔を置いた後、治療上有効な作用物質を投与してよい。

抗体：薬物複合体の形成のために適当な抗体を選択することによつて、血清中での治療上有効な作用物質の半減期を延長し得、即ち前記作用物質の有効濃度が生体内で(*in vivo*)より長期間維持され得る。本発明ではモノクローナル抗体を用いることが好ましいが、治療上有効な作用物質に対するポリクローナル抗体を用いることも本発明の範囲内であり、前記ポリクローナル抗体は該作用物質の治療活性を実質上損うことなく治療上有効な作用物質と複合する。

従つて本発明は、血清中での治療上有効な作用物質の半減期を延長させる手段の提供を目的とする。

本発明はまた、患者に投与された後の治療薬の生体内での有効期間を延長する組成物の提供をも目的とする。

発明の詳細な説明

上述のように、本発明は一具体例において治療上有効な作用物質とモノクローナル抗体との複合体であり、その際モノクローナル抗体は作用物質の治療活性が実質的に損なわない部位で該作用物質と結合するべく選択されるが、この抗体は作用物質との複合体を形成して血清中での該作用物質の半減期を作用物質単独の場合よりも延長させ、この抗体自体の血清中での半減期にほぼ等しくする。あるいは他の場合には、本発明は治療薬と選択されたポリクローナル抗体との上記と同様な複合体を含み、前記ポリクローナル抗体は治療薬の治療活性を実質的に損なわずに該治療薬と結合し、血清中での半減期が延長された複合体を形成する。

別の具体例において、本発明は治療薬と上述の特徴を有するモノクローナル抗体かまたはポリクローナル抗体とを含む複合体を受容者に投与することを含む治療方法である。本発明方法はまた、治療薬と適当な抗体調製物とを同時に投与するか、または初めて抗体調製物を投与し、次に抗体が受容者の全身に分配し得るだけの間隔を置いて治療薬を投与することも含む。

本発明で用いられる治療薬は免疫原性であるかもしくは免疫原性とされ得るものであり、即ち免疫応答を直接に惹起し得るか、またはハプチンの場合で免疫原性分子との結合によつて免疫応答を惹起し得る治療薬である。治療薬に対するモノクローナル抗体は当該者には既に良く知られており、詳細な説明を必要としない諸方法によつて取得できる。前記方法は通常、マウスかまたは他の、普通哺乳類あるいは鳥類である動物體を抗原で免疫にすることを含む。ヒトのリンパ球細胞も免疫感作(自然の、あるいは誘導による)の後に取得し得、あるいはまた生体外で感作し得る。免疫応答の生起後、免疫されたマウスの脾臓細胞かまたは他の免疫リンパ球細胞を樹立されたリンパ球腫瘍細胞系の細胞と公知技術を用いて融合させ、モノクローナル抗体を產生するハイブリドーマを形成する。ハイブリドーマの多数のクローンの中から、選択された抗原、即ちここでは治療薬に特異的なモノクローナル抗体を产生するものをスクリーニングして選択する。所望の特異性を有するモノクローナル抗体を更にスクリーニングし、治療薬の治療活性が全くもしくは実質的に全く損なわれない抗体:治療薬複合体を形成するモノクローナル抗体を選択する。こうして得られる複合体を更にスクリーニングして、血清中での半減期が延長されたものを選択

する。一定の情況下では、2種類以上のモノクローナル抗体の混合物を用いることが有利であり得る。場合によつては、化学量論的に過剰な抗体を用いることが望ましいこともあります。

同様に、本発明に有用なポリクローナル抗体も周知の技術によつて取得できる。そのような技術には、ウサギその他の哺乳動物のようく適当な受容動物において治療薬もしくはそのフラグメントに対する免疫応答を生起させることが含まれる。エクリトリ等の鳥類もまた用いられ得る。受容動物から採取した血清にアフィニティー精製を施し、治療薬に対するポリクローナル抗体を分離する。必要であれば、得られた抗体を更に分別して、治療薬の望ましい活性を実質的に損なうことなく該治療薬と複合する副集団を分離する。

本発明において特に好ましく用いられるのは、例えばヒトBリンパ球と、樹立された哺乳類リンパ球細胞系、即ち例えばヒトあるいはマウスの骨髓腫細胞系の細胞との融合によつて形成されたハイブリドーマにより產生されるところの、治療薬に対するヒト抗体である。

本明細書において抗体という術語は、Fab、Fab'及びFab'2のような抗体フラグメントやそれらの混合物、並びに該フラグメントと完全な抗体との混合物も意味する。このようなフラグ

メントを含む分画は患者の体内に於ける免疫原性が比較的弱く、治療薬が目標部位へより良好に浸透することをより可能にし得る。

ある種の適用においては、モノクローナル抗体は二重の特異性を有するハイブリッド抗体であることが好ましく、その特異性の一方は治療上有効な作用物質に対するものであり、また他方は別の抗原、例えば前記作用物質を用いて治療しようとする疾患に由来した抗原に対するものである。上記のような抗原のうちで特に言及され得るのが、癌治児性抗原(CEA)、前立腺酸性ホスファターゼ(PAP)、フェリチン及び前立腺特異抗原(PSA)などの癌細胞抗原である。疾患関連抗原が癌細胞連抗原である場合、作用物質に対する特異性としては抗癌細胞性を有する作用物質に対するものが選択され得よう。例えば、第二の、作用物質に対する特異性はリシンのような寒天あるいはインターフエロンに対するものであり得よう。上述のようなハイブリッドを得る方法は、1983年4月12日付でジェイ・マーティニス等(J. Martinis et al.)によつて出版され、本願の願受人でもあるハイブリテック社(Hybritech Inc.)に譲渡された係属中の米国特許出願第367,784号に掲示されており、この開示は参考として本明細書に含まれる。

2. 溶の折曲り方(*coat folding*)の相違。

3. 脱水化物の置換に於ける相違。

本発明の効用を、 α -インターフエロンを用いた実験によつて以下に示す。この点については多數の種類があるインターフエロン(α multi-species Interferon)である α -インターフエロンが乳癌、多発性骨髓腫及び悪性リンパ腫といつたある種の悪性腫瘍の治療に効果を有することが示されている。しかし前記 α -インターフエロンは人間及び動物の血漿から急速に消失することが臨床試験によつて判明している。このことは筋肉内に大量投与することで補償されてきたが、しかしながら用量が多いと毒性の副作用が生じるため最大用量は限られている。また、上記大量投与は非常に高価に付き、かつ多數の治療患者において免疫応答を惹起しかねない。

実験の詳細

1. 抗インターフエロンモノクローナル抗体の製造

Balb/cマウスを、ある程度精製した白血球インターフエロンで免疫した。免疫したこのマウスの脾臓細胞を骨髄細胞系(NS-1系かまたはSP2/0系)の細胞と融合させて、ハイブリドーマを形成した。ハイブリドーマをスクリーニングして、ラジオイムノアッセイにおいて^{125I}で標識されたインターフエ

ローナと反応するものを選択した。その際この免疫複合体を、セフアロースビーズに結合させたウマ抗マウス IgGによつて除去した。免疫感作に用いたインターフエロンとスクリーニングに用いたインターフエロンとは同一源から得た。インターフエロンと正の反応を行なう抗体を選択した。選択された抗体を產生するハイブリドーマを懸滴希釈法でクローニングし、細胞集団の確実な同質化(homogeneity)を認めた。

1. アミノ酸配列の相違。

約40種類の抗体-インターフエロン-モノクローナル抗体を用いてインターフエロン：抗体免疫複合体を形成し、この複合体の抗ウイルス活性の保持状態を、例えば「ジャーナル・バイロジー(J. Virology)」第37号(1981)の第755ページにルーピンスタイン等(Rubinstein, et al.)によつて記載された標準的な方法で試験した。前記方法の第一ステップは、抗ウイルス防御アッセイ混合物に腹水を加えて免疫複合体を形成し、この混合物におけるインターフエロン活性の組合について監視することであつた。40種の抗体のうち10種が上記検定においてインターフエロンのウイルス防御活性を阻害しなかつたので、この10種の抗体を更に調査するべく選別した。過

2. 抗体：インターフエロン免疫複合体の抗ウイルス防御アッセイにおける反応試験

約40種類の抗体-インターフエロン-モノクローナル抗体を用いてインターフエロン：抗体免疫複合体を形成し、この複合体の抗ウイルス活性の保持状態を、例えば「ジャーナル・バイロジー(J. Virology)」第37号(1981)の第755ページにルーピンスタイン等(Rubinstein, et al.)によつて記載された標準的な方法で試験した。前記方法の第一ステップは、抗ウイルス防御アッセイ混合物に腹水を加えて免疫複合体を形成し、この混合物におけるインターフエロン活性の組合について監視することであつた。40種の抗体のうち10種が上記検定においてインターフエロンのウイルス防御活性を阻害しなかつたので、この10種の抗体を更に調査するべく選別した。過

別された抗体は硫酸ナトリウムで更に濃縮してから再試験した。いずれの抗体の場合も、抗ウイルス活性を阻害しないことが立証された。インターフェロンと上記抗体との複合体が実験に形成されたかどうかを立証するため、反応混合物を固相セファロースと結合させたヒツジ抗マウス IgG で吸着して、抗体及びそれと複合したインターフェロンを除去した。次でセファロース吸着物からの上清を標準的な抗ウイルス防御アッセイで試験した。発明者が IFG 252.2 と名付けた 1 種類の特別の抗体の場合、抗ウイルス防御活性は該吸着によってほとんど完全にその上清から除去されていた。この現象がセファロース吸着ステップにおける非特異的吸着に起因するのでないことを確認すべく、対照試験を行なつた。得られたデータから、抗体がインターフェロンと、該インターフェロンの抗ウイルス活性を阻害することなく有効かつ高い親和性ももつて結合していることは明らかである。

α -インターフェロンの別の公知の生物学的活性に、細胞増殖の抑制がある。DAUDI 細胞を用いるアッセイ系において、IFG 252.2 抗体の存在下における α -インターフェロンの抗増殖活性の保持状態が示された。得られたデータによれば、IFG 252.2 は α -インターフェロンの抗増殖活性も損なわずに該 α -

インターフェロンと結合することが判る。

3. α -インターフェロン： IFG 252.2 複合体の実験用ラットへの投与

フィッシュヤー・ラット ($250 \sim 260 g$) にナトリウム・チオベンタールで弱い麻酔を掛けた。他の方の後肢の大粗動脈内へ、プラスチック製のカニューレを外科的に挿入した。 α -インターフェロンの全用量（「ネイチャー (Nature)」第 290 号 (1981) の第 20 ~ 26 ページにガデル等 (Gadell et al.) が述べているクローン A を $0.5 \mu\text{l}$ の生理的リン酸緩衝液中の用量で 2600 単位を、2 秒間にわたつて静脈カテーテルから投与した。血液試料 ($0.5 \mu\text{l}$) を動脈カテーテルから様々な時点で採取した。血液を採取し終えるたびに、 $0.5 \mu\text{l}$ の PBS (生理的リン酸緩衝液 : phosphate buffered saline) を静脈カテーテルから注入した。血液試料を遠心分離して血漿を離すにより取得し、得られた血漿を標準的な方法でインターフェロンの抗ウイルス活性について調べた。第二番目のラットに、同量のインターフェロンを IFG 252.2 ($3.8 \mu\text{g}/\mu\text{l} = 1.90 \mu\text{g}$ の抗体) と共にブレインキュベーションしてから静脈カテーテルを介して投与した。第一のラットの場合と同様にして血液試料を採取し、分析した。これらの実験の結果をグラフに描き、

非線形回帰分析を行なつた。

上記実験結果によれば、ラット体内の α -インターフェロンの活性は、抗インターフェロン抗体を加えなかつた場合二相消失曲線を描く。 α 相は 6.8 分の半減期を有し、30 分経過した時点で血漿中のインターフェロン活性は 2 対数分 (two log) だけ減少する。分散量は $2.08 \mu\text{l}$ である。30 分の時点で、血漿消失曲線に対する β 成分は 30 分の半減期を持つものと同定される。2 時間経過した時点で、実質的に全てのインターフェロン活性が血漿から消失した。曲線下領域は、 $7047 \mu\text{u}/48 \times \text{min}$ であった。これに対し、半減期を延長するべく IFG 252.2 抗体を用いた場合は、血漿からの活性の半相消失が観察される。この時の活性消失の半減期は 8.4 分である。即ち前記半減期は α -インターフェロン単独の場合の 1.2 倍であり、その累積分配量は $1.92 \mu\text{l}$ で、 α -インターフェロン単独の場合の分配量に実質的に等しい。曲線下領域は $50,000 \mu\text{u}/48 \times \text{min}$ で、インターフェロンのみの約 7 倍であつた。

上述した諸実験は、抗体を選択すれば血漿中での治療上有効な作用物質の半減期を、治療活性を基底として損なうことなく有利に延長し得ることを示している。

従つて本発明が獣医学の分野や人間の健康管理に適用される

ことは、当業者には明らかであろう。この点に関して、治療薬及び/または抗体あるいは抗体と治療薬との複合体を適当なベヒクル (vehicle) のような他の成分と組合せることは本発明の範囲内である。これまでの記述は本発明を例示的に説明しているにすぎず、その变形は本発明の範囲から逸脱することなく可能であり、本発明は付記した請求の範囲によつてのみ限定されるものである。

国際調査報告

PCT/US84/01389

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER of several documents listed above, indicate int'l Int. Cl. ⁴	
Assigning International Patent Classification (IPC) or to both National Classifications and IPC Int. Cl. ⁴ A61K 39/00, 45/02 US Cl. 424/85	
II. FIELD SEARCHED Minimum Documentation Searched 1	
Classification System Classification Results	
U. S.	424/05, 86, 87; 260/112R; 435/172.2
Documentation Searched Other Data Wherein Combinations to the Extent that such Document are Included in the Field Searched 2	
Chemical Abstracts On Line Computer Search 1967-1984	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category 1	Code or Document, "Cited as Prior Art", "Other References", or the relevant passage(s) Retained in Chain No. 1
X US, A, 4,359,457, published 16 November 1982 Neville et al.	1-25
X US, A, 4,379,143, published 05 April 1983 Mascho et al.	1-25
X US, A, 4,357,273, published 02 November 1982 Mascho et al.	1-25
X US, A, 4,340,535, published 20 July 1982 Voisin et al.	1-25
X US, A, 4,263,278, published 21 Apr. 1981 Seali et al.	1-25
X, P US, A, 4,416,148, published 08 November 1983 Jansen et al.	1-25
Y, P US, A, 4,423,147, published 27 December 1983 8, 9, 12, 21, Soicher et al.	22, 24, 25
X, E US, A, 4,474,893, published 02 October 1984 Reading	1-25
* Detailed categories of cited documents 3	
** later documents published after the International filing date, first disclosed in another country or in a language other than English, which may be retained by the International Searching Authority if it is believed that they contain significant information which may be of interest to the International Search Report.	
*** other document not published on or after the International filing date, first disclosed in another country or in a language other than English, which is cited as evidence of the publication date of another document.	
**** document which has been issued an patent, patent-like or which is cited as evidence of the publication date of another document.	
***** document retaining its original classification, use, assistance or reference to an oral application, use, assistance or reference to a written application.	
***** document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed.	
***** document number of the same patent family.	
IV. CERTIFICATION	
Date of the Index Completion of the International Search 4	Date of Filing of the International Application 4
01 November 1984	19 NOV 83A
Name of the International Searching Authority 5	Manager of Applications Division ISA/US
Eugene J. Nowak Blondel Hazel	

International Application No. PCT/US84/01389

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET		
X	5, Cancer Research, Vol. 15, issued May 1975 (U.S.A.), Hurvits, Z., et al., "The covalent binding of daunomycin and adriamycin to antibodies with retention of both drug and antibody activities", See pages 1175-1181	1-25
V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE		
This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (c) for the following reasons:		
<input type="checkbox"/> Claim numbers _____ because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed rules		
<input type="checkbox"/> _____ because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed rules		
VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING		
This International Searching Authority finds multiple inventors in the International application as follows:		
<input type="checkbox"/> All claimed additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all claimable claims of the International application.		
<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifically claims		
<input type="checkbox"/> We required additional search fees were timely paid by the applicant. The applicant, this International search report is restricted to the inventors first mentioned in the claims. It is covered by other inventors		
<input type="checkbox"/> All payable claims could be searched without affecting an additional fee, the International Searching Authority did not make payment of any additional fee.		
<input type="checkbox"/> Reasons for Payment: <input type="checkbox"/> The optional search fees were compensated by applicant's payment. <input type="checkbox"/> No reason compensated the payment of optional search fees.		

Form PCT/ISA/116 (second sheet) (October 1981)

第1頁の続き

⑥Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

G 01 N 33/577
 // C 07 K 15/04
 C 12 N 15/00
 C 12 P 21/00

7906-2G
 6464-4H
 7115-4B
 7235-4B

⑦発明者 バーネット, カレン・ジー
 ⑦発明者 ハーシュ, エヴァン・マニユエル
 ⑦発明者 ローゼンブラム,マイクル・ゴードン
 ⑦発明者 ガターマン, ジョルダン・ユーデル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92117、サン・ディエゴ、マーサ・ストリート・3814
 アメリカ合衆国、テキサス・77024、ヒューストン、フォーリング・リーフ・9
 アメリカ合衆国、テキサス・77025、ヒューストン、イロナ・レイノ・8802、ナンバー・2
 アメリカ合衆国、テキサス・77035、ヒューストン、ヤーウエル・ドライブ・5943